SYMPATHETIC DEPRESSANTS

Beta blockers

propranolol

uses

الاستعمال اللي بعد كده لل propranolol في ال
hypertrophic obstructive cardiomyopathy
كلنا عارفين ان القلب جزء شمال وجزء يمين و الشمال طالع منه ال aorta اللي عنده aortic valve و ما بين ال 2 ventricles فيه interventricular septum ال septum ده بقا بيبقي فيه hypertrophy ناحيه ال valve فوق والتالي لما ال ventricle بينقبض مش عارف يطلع دم كفايه ف ال aorta وبالتالي ال CO عنده قليل.
طيب بعرف ازاي ان عنده المشكله دي ؟
سمعتوا عن حاجة اسمها echo cardiomyography ؟؟ دة حاجة زى السونار بس ع القلب
بعمل حاجه eco علي القلب فبلاقي الحته اللي تحت ال aortaمقلبظه كده ومنفوخه فبعرف انها عنده hypertrophic obstructive cardiomyopathy
فكر معايا ايه الهدف من ال βblocker في العيان ده

الهدف: negative inotropic فلما بديه بيحصل شويهrelaxation في الجزء اللي تحت ال aorta اللي فيها spasm وبالتالي بعرف أزود ال blood flow from the left ventricle into the aorta
تاني يبقي بيقلل شويه ال contraction في الحته اللي فيها hypertrophy
فكأنه بيوسع السكه قدام الدم انه يدخل ف ال aorta
طيب ماهو كده negative inotropic علي ال heart كله ازاي ال CO هيزيد؟
بالعكس بقا... العيان ده لما تيجي تقيسله ال CO هتلاقيه زاد
لانه وسع الطريق قدام الدم انه يخرج اكتر من إنه قلل cardiac contractitlity
هو العيان ده مشكلته ايه؟
انه كل ما يحصل systole والقلب يكون عايز يضخ دم في ال aorta يلاقي تضخم حوالين فتحه ال aorta وميعرفش يضخ الدم, فانا لو اديته حاجه تزود الانقباض انا كده بزود ال obstructionلانه كده كده مش هيعرف يضخ الدم
فالحل اني اديه حاجه –ve inotropic فالجزء اللي كان منقبض حصل فيه relaxation
فالجزء اللي كان مسدود ساعتها هعرف اضخ الدم فيه

VISIT…

LANZAROTE

Caliente.COM

سؤال الشفوي بقا بتاع دكتور عبد الفتاح

ايه تاثير ال β blockers علي ال CO؟
- بتقلل ال contraction وال HR فبالتالي بتقلل ال CO
يرجع يسالك طيب مين العيان اللي لو اديته β blockers ال CO عنده يزيد مش يقل ؟
- العيان اللي احنا بنتكلم عنه ده ... خلصنا كدة من المرض دة

المرض التاني اسمه FAllOT's tetrology

ده عيب خلقي في القلب الطفل بيبقى مولود بيه

الطفل بيتولد وعنده 4 عيوب في القلب (tetrology)

1. العيب الاول اسمه ventricular septal defect
يعني ال interventricular septum مش مكتمل نموه. في جزء من ال left وال right ventriclesمفتوحين علي بعض
2. العيب التاني overriding of the aorta يعني ال aorta طالع من ال left وال right side
3. العيب التالت infundibular spasm
يعني الorigin بتاع ال pulmonary artery العضلات اللي تحته فيهاspasm فمضيقة الفتحة بتاعت ال pulmonary vs وبالتالي ال blood flow اللي داخل فيه قليل.
4. العيب الاخير مش مهم اوي... pulmonary hypertension

طيب الطفل ده علاجه ايه ؟ الجراحه

طيب عشان يعالجوا نقص ال blood flow لل pulmonary artery بيدولوه β blocker...

نفس الفكره اللي احنا قولناها اننا نقلل ال infundibular spasm فنظبط ال pulmonary blood flow

بس خلي ان ده مش علاج ده بنديه قبل العمليه او اثناء العمليه عشان نوسع ال SPASM ده و الدم يعرف يدخل ال pulmonary عن طريق لل negative inotropic effect of β blockers

اخر حاجه بقا وربنا يستر

بستخدم في علاج ال acute dissecting aortic aneurysm

هي كلمه aneurysmمعناها ؟ تمدد وتضخم

ده ال aorta بتاعنا ... ال aorta ده فيه atherosclerosis

يعني ال intemaبتاعت الشريان ده الي هي الطبقة الداخليه...فيها damage

ادي ال endotheliumوده ال subentemaوال sub endothelium اللي فيها العضلات

وده ال lumen بتاع ال aorta اللي الدم بيطلع من ال left ventricle ويروح عن طريقه لل systemic circulation

العيان عنده atherosclerosis فبدأ يحصل damage of the intema

ولان ال entema فيها جرح فالدم وهو خارج من ال ventricleوداخل ف ال aorta ب

pressure عالي أوي بيدخل in btn the layers of aorta وبالتالي ال aorta بيحصل فيه aneurysm يعني بيوسع ويبقي ضخم ...الفكره ان كمان ال CO
بيقل لأن الدم جزء منه بيخش تحت ال entema وجزء في ال lumen فبحصل فجأه severe hypotension and shock

طبعا العيان ده لو جالك وعقبال ما تفكر هو عنده ايه العيان ده هيموت

ولو عرفت مفروض يدخل العمليات فورا والجزء اللي مقطوع من ال entemaده يتخيط مكانه واحد سليم

طيب ايه دور ال β blockers في العيان ده؟

انها تقلل ال CO عن طريق الانقباض اللي هيقل

طيب احنا كده استفادنا ايه؟

اننا نمنع ال dissection اللي بيحصل لما الدم اللي بيندفع جامد ده بدخل جزء منه تحت ال entemaوجزء في ال lumenلغايه ما ادخله العمليات واصلح ال defect ده

مفيش دوا بينفع للموضوع دة غير BB ودوا هنسمع عنه اسمه Na Nitroprosside

بقيت الاستعمالات كلام فارغ بقا

احنا خلصنا اصعب جزء في الاستعمالات الحمد لله

استعمالات ال β blockers علي ال eye

اعالج ال glaucoma

استعماله علي ال CNS

... 3Anti حاجات

1 - anti parkinsonism (antitremors)

2 - anti anxiety

3 - anti migraine

هتلاقوها مكتوبه في المذكره anti situational anxiety يعني anxietyمؤقته... يعني مثلا بكره عندي اجتماع, محاضره, عندي امتحان, مغني وخايف لما يطلع يغني قدام الناس

لكن ميعالجش الناس اللى عندها مرض اسمه anxiety هنسمع الترم التانى عن حاجة اسمها فوبيا وحاجات تانية ، دول علاجهم حاجات تانية هنبقى ناخدها إن شاء الله

الاستعمال اللي بعد كده علي الliver

يتاخد عشان يقلل ال portal pressureفيقلل ال bleeding في حاله ال oseophegeal varicies

بيتاخد في حالات ال thyrotoxicosis العيان ده عنده مجموعه من الاعراض كتيره جدا
1-CNS manifestation: (anxiety- insomnia- tremors)
2-tachycardia(due to hyper sensitivity), palpitation, angina pain, arrhythmia

β blockers بيعالجوا ال cardiac manifestation...ولانهم lipid soluble بيقدروا يوصلوا لل brain ويعالجوا ال CNS manifestation

وبالتالي ال propranoloحلو جدا في حالات ال thyrotoxicosis رغم انه معلجش العيان عالج بس ال manifestation

1 - ال propranololملهوش intrinsic sympathetic activity يعني pure antagonist يعني مش هيشغل ال βشويه وبعدين يقفاها لا ده هيقفلها علي طول

2 - ال propranolol ممكن يتاخد oral او بال injectionهنسمع في الترم التاني عن حاجه اسمها thyrotoxic crisis يعني معناها كميات مهوله من ال thyroid hormone طلعت في الدم
بتحصل غالبا في العمليات الجراحيه الي انا مش محضرلها كويس ...دخلت العمليات و شلت ال thyroid gland اللي كان جواها thyroid hormone كتير وبالتالي دخل في الدم

و ديه ميزه ال propranolol انه ممكن يتاخد في حالات choronic وو يتاخد في الحالات الخطيره اللي ممكن تموت زي الحاجه اللي دخلناها العمليات thyrotoxic crisis

ولعلمك دا كان سؤال امتحانات

:mention the life saving drug in case of

anaphylactic shock...adrenaline
OP toxicity...atropine
thyrotoxic crisis......propranolol

اخر ميزه لل propranolol
هو مين T3 ... more activeولا T4؟
T3...طيب تعرفوا ان معظم ال T3 اللي more active ده مش بيخرج من ال thyroid gland ده بيطلع من ال T4
T4→T3 by deiodinization
طيب ايه تأثير ده علي ال thyrotoxic patient
وحش طبعا لانه هيحول ال active form لل more active form
والحمد لله ال propranolol بيمنع خطوه ال deiodinization دي
عشان كل الأسباب اللى فاتت دى ، ال propranolol is the BB of choice in thyrotoxicosis

الـ adverse effects والـ contraindication:

1 - اولا ال β blockers عملوا ايه في ال HR؟
bradycardia...يبقي مين ميخدهوش ...اللي عنده bradycardia
طيب اذا حصل اني اخدت β blockers وجالي bradycardiaيبقي ايه الحل ؟
اخد atropine
2 - ثانيا الدوا دا بيعمل ايه في ال A-V conduction؟
بيقللوا
يبقي مين مياخدهوش
اللي عنده A-V block ولو حصل برده A-V block بعد ما اخدته فالعلاج برده atropine
في عندنا ادويه تانيه بتعمل اA-V block و bradycardia
دوا اسمه verapamil ودوا اسمه diltiazem دول اسمهم Ca++channel blockers
و دوا تاني اسمه ال digitalis
هل ينفع اخد حد من التلاته دول مع ال β blockers ؟
لا ممنوع
بيقللوا ال force of contraction
3 - فمبنفعوش في العيان اللي عنده heart failure
هو مشكلتي ايه في ال heart failure
عضله القلب ضعيفه مش قادره تطلع دم
بيقلل ال arterial blood pressure بس علي المدي البعيد فمينفعش للي عندهم hypotension
الدوا دا بيعمل VCلل coronary blood vessels
وفي ال skeletal muscle blood vessels
وفي ال hepatic blood vessels
4 - متنفعش للناس اللي عندها varent anginaلانها هتقفل ال β2 و تسيب الα
بالنسبه للي skeletal muscle ...هحس ب fatigue و claudication لما اجي امشي شويه عضلاتي توجعني فاقعد وابطل مشي لان مفيش blood supply
وبالنسبه لل hepatic blood vessels ... قلل ال microsomal enzyme activity
5 - عمل VC فى الاطراف←ممنوع فى الناس اللى عندهم peripheral vascular disease زى الناس اللى عندهم rayanud's disease
6 - الدوا ده عمل ايه فى ال bronchi←bronchospasm وبالتالى ممنوع فى الناس اللى عندهم bronchial asthma
7 - عمل ايه فى ال blood glucose ←hypoglycemia without warning manifestation لو انا عندى سكر واخدت overdose من ال insulin
8 - عمل ايه فى ال hypokalemia←k فخلى بالك من ال uremic patient
9 - عمل ايه فى ال cholesterol← بوظ ال ratio between LDL, HDL
10 - عمل ايه فى الCNS. ← depression, nightmares, sedation...

فميخدوش اللى عنده اكتئاب
11-عمل ايه فى الرجالة loss of sexual desire
12 - contraindicated in mythenia gravis
عشان هيقفل شرايين العضلات والعيان يتعب اكتر
*اهم حاجة بقا فى ال never stop B.Blocker suddenly (B.Blockers)
وانا بدى ال Blocker ال beta receptors اللى موجودة على ال heart ولأنى حارمها من ال agonist بيحصل فيها up regulation يعنى هما عمالين يزيدوا ولكن انا الحمد لله قافلهم بالدوا
طيب لو انا وقفت الدوا فجأة ... طلع عندى شوية adrenaline و noradrenaline اشتغلوا على ال beta 1
1 - tachycardia-
2- arrhysmia -
3 - angina
4 - وساعات بيحصل معاهم myocardial infraction
اما لو وقفتهم بالتدريج ايه اللى هيحصل ...
ال beta receptor اللى كانت زيادة ترجع normal فميحصلش exaggerated response

هناخد النهاردة جزء فى مجموعة الـ sympatholytics اللى بيتقسموا لاربع مجموعات

1 - central sympatholytics

(alpha2 agonist – I1 agonist)
(iamidazole type 1)
الاتنين دول لما بيشتغلوا بيعملوا inhibition in the vasomotor center and cardiac accelerator center

2 - adrenergic neuron blockers

3 - ganglion blockers

4 - alpha blocker, beta blocker, alpha and beta blockers

احنا مأخدناش غير ال beta blockers

? ?how to classificate beta blocker

1) بنقسمهم على حسب ال selectivity

non selective -A

بيقفلوا ال B1 و B2 واشهر حاجة فيهم ال propranolol وبنسميهم first generation beta blockers

cardio selective (second generation)-B

بيقفلو beta 1 من غير ما يقفلوا beta 2 لكن ممكن برضو يقفلوا ال beta 2 لو زودت ال dose (selectivity is not absolute)واشهر حاجة ال Atenolol

beta blocker with VD effect- C

الجيل الثالث بقا اللى هو بيقفل ال alpha و beta (carvidalol -labetalol) او بيشتغل ك agonist على ال sotalol← beta 2 او يطلع NO

فيه دواء بيقفل beta 2 بس وملهوش علاقة بالطب وشغل كله experimental ←butoxamin

2) التقسيمة التانية: -

all beta blockers are lipophilic except (nadolol, atenolol, sotalol)

3)-فيه beta blocker بتقفل ال Na channels بنسميها membrane stabilizer

وديه عملت حاجتين: -

local anesthesia - 1

quinidine like action - 2

يعنى شغلها على ال heart شبه دواء اسمه ال quinidine

4) التقسيمة الاخيرة على حسب هما: -

pure antagonist-

partial agonist (intrinsic sympathomimetic activity) -

عرفنا كل حاجة عن ال propranolol فى المرة اللى فاتت واللى قبلها

source: synthetic-

طيب انهى beta blocker جاى من natural source او جاى من plant source ؟

مفيش ... كلهم synthetic (derived from isoprenaline)

– lipophilic → well absorbed orally – highly bound to plasma protein-cross BBB

fate → liver metabolism by hepatic microsomal enzyme-

mechanism of action→ non selective competitive beta blocker-

يعنى بي compete مع ال beta agonist على ال beta receptor كلهم

وايه كمان ؟ (بيقفل ال membrane stabilizes) ← Na channels

pharmacological action on CNS → (antianxiety, antitremors,antimigrane-

on CVS

كل حاجة بتقل ← بيقلل excitability, co, myocardial O2 consumption

هل كل ال beta blocker يتقال عليهم class II antiarrhythmic drugs

صح ...

وال propranolol بالذات حلو جدا فى ال antiarrhythmic لان غير انه بيقفل ال beta بيقفل ال Na channels

- طيب عمل ايه على ال B.V ؟ initial VC بالذات على 3 اماكن: -

hepatic, coronary, skeletal muscle اللى هى الاماكن فيها beta2 receptor كتير

- طيب ايه تأثيره على ال BP ؟

فى الاول الضغط مش هيتحسن لانهم قللوا ال CO لكن زودوا معاه ال TPR

لكن بعد 4 اسابيع الضغط هيقل بسبب 6 حاجات: -

1 - قفلنا ال beta 1 فى ال heart فقللنا ال CO

2 - قفلنا ال beta 1 فى ال kidney فقللنا ال renin

3 - قفلنا ال presynaptic beta فقللنا release of NA

4 - وعملنا شغل على beta center ← فقللنا ال sympathetic supply

5 - resting of baroreceptor

6 - formation of VD prostaglandin++

- طيب ال BB على ال bronchi ؟

قفلنا ال beta 2 فعملنا bronchospasm عشان كده ممنوعين فى الناس اللى عندهم bronchial asthma

- على ال eye ؟؟؟

ملهوش تأثير على pupil size لكن قفلوا ال beta فقللوا ال formation of aqueous humor فعالجنا بيهم ال glaucoma

لو واحد عنده glaucoma and asthma واخد قطرة timolol ممكن يحصله asthmatic attack لان ال very vascular←nasal mucosa وبالتالى ممكن يكون لل timolol systemic action

- ال propranolol على ال liver ؟؟؟

عمل VC of hepatic artery طيب ديه كويسة

ولا لأ ؟؟؟

اللى عنده liver cirrhosis و portal hyper tension هتبقى كويسة عشان هتقلل ال portal hypertension و تعالج ال esophageal varicosis

لكن وحشة فى الناس الطبيعية لان بما ال blood supply اللى رايح لل liver يقل هتقل كفاءة ال hepatic microsomal enzymes وبالتالى بنقول على ال propranolol nonspecific (indirect) hepatic microsomal enzymes

- طيب ال beta blocker على ال metabolism ؟

عملت ايه على ال k و ال lipid وال glucose
عملت atherogenic effect لانها قللت ال HDL فيبان ان ال LDL بقى زيادة
عمل hyperkalemia لاننا قفلنا ال beta2 بتاعت ال skeletal muscle فقللنا ال uptake of k by the muscle
لو انا اخدت جرعة كبيرة من ال insulin ال BB تخلى ال hypoglycemia مستمرة من غير warning manifestation من غير اعراض تحذيرية
النهاردة ان شاء الله هنبدأ فى جزء جديد فى ال beta blocker قبل ما نتكلم على ال drug interaction of beta blocker كان فيه جزء مكتوب فى الاستعمالات بتاعت ال beta blockers كنا اجلناه وهو

دور ال beta blockers فى ال heart failure

طيب العيان ده مشكلته ايه ؟؟؟
لاى سبب من الاسباب deficiency in myocardial contractility
ف دايما عنده low CO غالبا بما ان ال CO قليل فهتلاقى ال ABP قليل
طيب مين بقا هيحس بالضغط القليل ده Baroreceptor ← لما الضغط يعلى ال receptor تنشط ال CIC اللى هو ال vagal center وتقلل نشاط ال CAC
طيب لما الضغط يقل اكيد تعمل العكس وتخلى ال Sympathetic نشاطه اكبر من ال para
عيان ال heart failure←عنده ال CO قليل والضغط قليل وبالتالى شغل ال Sympathetic عنده زيادة نتيجة لتأثير ال baroreceptor طيب ايه المشكلة لما يزيد ال sympathetic عنده adrenaline و noradrenaline شغالين على ال beta 1 of the heart وعنده نشاط عالى فى ال RAAS (Renin angiotensin aldosterone system)
اللى نهايته AgII← بيعمل على ال heart activation و aldosterone secretion
وده على المدى البعيد بيعمل damage of myocardium ويحولها ل fibrous tissue
الناس اللى عندهم heart failure بيقسموهم classes

class I

عنده مشكلة فى القلب بس لسه معندهوش heart failure manifestation
وده مش محتاج منك علاج

class II

عنده heart failure وبدأ يحس بأعراضه لما يبذل المجهود بتاعه العادى
كان بيطلع زمان 4 أدوار من غير ما يتعب ،دلوقتي يجي على الدور الرابع ويحس ب tachycardia, dyspnea, sweating

classIII

تبدأ تبان أعراض ال heart failure في مجهود أقل من الطبيعي

class IV

بيظهر عنده الأعراض في ال resting ده (severe heart failure)

طيب إحنا بنفكر دلوقتي إن ال β-blockers اللي هم أصلاً بيقللوا ال contractility أكيد مش هيبقوا كويسين في حالة ال heart failure ، لكن الكلام ده صح ف حالة ال class IV بس اللي عندها العيان بينهج وضربات قلبه سريعة من غير شغل أصلاً ؛فأوعى تديله β-blockers

طب ليه بيتاخد في classII و class III اللي إحنا كنا بنسميهم mild / moderate heart failure ؟

لأنه مش علاج ،الهدف منه إني أحمي القلب من ال catecholamines اللي بتطلع ك compensation زي ما قولنا قبل كدة

أنا عندى الNoradrenaline عالى وال Ang 2 عالى ، وال2 دول عمالين يدمروا عضلة القلب ، فأنا بدى ال BB عشان أحمى القلب من التدمير دة

مش أي β-blocker ينفع ، ماعندناش غير 3 موصوفين في الحالة دي ←Carvedilol وده بيقفل ال α وβ، Bisoprolol ، Metoprolol

القاعدة الأخيرة بقى لو اديت β-blockersأدي جرعات صغيرة وأزود بالتدريج البطئ جداً ←very small & gradual increase

الناس الصبح سألت طب إزاي هعالج ال heart failure ؟

-عايز أقول لحضرتك ماتشغلش بالك خالص دلوقتي ؛عندنا حصتين كاملين هنتكلم فيهم عن العلاج ، ممكن ناخد inotropic زي ال digitalis

أو VD وحاجات تانية كتير هناخدها في وقتها

الجزء بتاع النهاردة بقى drug interaction ، الجزء ده مش موجود في الكتاب ، بس أعرف إن ال β-blockersفي حد ذاتها

مثال على ال drug interaction

أولاً عندنا نوعين من ال drug interactions ؛

النوع الأول اسمه pharmacodynimc interaction

والنوع التاني اسمه pharmacokinetic interaction

فاكرين طبعاً من ال general إن ال pharmacokinetics

أربع كلمات مع بعض ←Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion

بالنسبة لل absorption فعارفين إن في أدوية بتؤثر على امتصاص بعض

Tetracycline => decrease Fe^{+2} and Ca^{+2} absorption

الجزء بتاع ال distribution من رأيكم

β-blockers bound or not to plasma proteins ؟

β-blockers that are lipophilic,

very high bound to plasma proteins

يعني لو اديتها مع ال digitalis ؛هتزيحه وتقعد مكانه عشان كدة هيعليلا free digitalis في الدم وقد تؤدي إلى digitalis toxicity

ألجزء بتاع ال metabolism ممكن تألفه ؛حيث إن هم بيقللوا ال blood flow بتاع ال liver ممكن نعتبرها ←hepatic microsomal enzyme inhibition
فهيقللوا their own metabolism وتأثير الأدوية التانية اللي محتاجة metabolism زي ال lidocaine

ال propanolol بما إنه lipid soluble فبيحصل له metabolism بال hepatic microsomal enzyme

يعني العيان بياخد ال propranolol مثلاً مع ال phenytoin أو مع # أو مع Rifambicin أو Nicotin اللي هي الأمثلة المشهورة بتاعة
ال hepatic microsomal enzyme inducer ؛ إيه اللي هيحصل ؟
يبقى إجابة بقى السؤال ؛يحصل إيه لو قفلت ال propranolol مع ال hepatic microsomal enzyme inducer؟
ال inducer هيزود ال metabolism بتاع ال propranolol فهيبدأ تركيزه في الدم يقل؛ فمحتاج إني أعوض by increase the dose of propranolol

العكس بقى لو أخدته مع hepatic microsomal inhibitor ، يعني باخد ال propranolol مثلاً مع ال cimitidine أو مع ال chloramphenicol أو erythromycin أو واحدة ست بتاخد estrogen ،
ساعتها لازم أعمل حسابي وأقلل جرعة ال propranololto avoid it's toxic effect

وأنا بتكلم عن ال propranolol مش هتكلم عن ال excreation مفيش drug interaction على مستوى ال excreation ليه بقى ؟
عشان هو mainly metabolized by liver ، يبقى الجزء اللي نازل في ال urine نازل as an inactive metabolite

الجزء بتاع pharmacodynamic interaction فيهم حتتين مهمين جداً

يحصل إيه لو أخدت β-blocker زي ال propranolol
مع ال digitalis، خد بالك ال digitalis اتكلمت عنه من شوية ك pharmacokinetic ؛هو اتزاح من على ال plasma protein يشغل ال propranolol ، لكن هنا بنتكلم عن ال dynamics

أنت عرفت إن ال β-blockers كلهم على ال heart
negative – negative – negative
يقللوا ال contraction --> negative inotropic-
يقللوا ال conductivity --> negative dromotopic
يقللوا ال heart rate--> negative chronotropic

ال digitalis لحد ما نروح له هقولك إن هو
negative chronotropic ،
negative dromotropic ،
positive inotropic

أخدت ال BB مع ال digitalis هيحصل إيه على القلب ؟

- هم عكس بعض في ال contraction ودە مش خطر أوي
الخطورة كلها ان الاتنين بيعملوا bradycardia والاتنين بيقللوا
ال AV conduction؛ ممكن القلب يحصل فيه ما يُسمى ب cardiac arrest عشان الاتنين
negative dromotropic & chronotropic

لو خدت BB مع Ca+2 ch. Blocker زي ال Verapamil أو دوا اسمه Diltiazem
ال Ca+2 ch. Blockerعلى القلب زي ال BB بالضبط negative – negative – negative
يبقى لما أحطهم مع بعض يحصل severe myocardial inhibition ؛ ال HR هيقل أوي
وال conduction يقل

ال drug interaction اللي جاي أنت سمعته كتير أوي في المنهج ،
- يحصل إيه لو أخدت adrenaline مع non-selective BB ؟
ال adrenaline بيعلي الضغط وأما أخد معاه non-selective BBيحصل augmentation
of the hypertensive effect of adrenaline

ال adrenaline بيشتغل على ال α وβ ، لو أنت قفلت ال β2
وسبت ال α شغالة لوحدها هيحصل
more VCو more hypertension

ال drug interaction اللي وراها
على مستوى ال blood glucose ، لو أخدت BB مع hypoglycemic drugs سواء
insulin أو oral hypoglycemic ممكن يحصل masking لل symptoms of
hypoglycemia
وادخل في silent hypoglycemic coma ،
طيب ال BB بيقللوا الضغط

عندنا مجموعة أدوية مهمة اسمها NSAID طبعاً أشهر واحد فيهم ال Aspirin
الأدوية دي بتشتغل by inhibition لل prostaglandine formation يتوقف شغل إنزيم
اسمه COX هنتكلم عنه بعدين ان شاء الله بالتفصيل
وبيعمل حاجة على المدى البعيد انها بتعمل Na+& water retention

يبقى إيه العلاقة ما بينهاوبين ال BB على مستوى
ال blood pressure ؟

عيان ال rhematoid بياخد بتاع 20 قرص اسبرين ف اليوم ؛ بيبقى عنده salt & water
retention ، وال BB بتاخد عشان تعالج الضغط العالي ،يبقى العلاقة بيهم عكس بعض
يبقى ال NSAID بي antagonize ال antihypertensive reaction of BB عن طريق إنها
تزود ال blood volume وبتضيع جزء من شغل ال propranolol في علاج الضغط

الست حالات اللي كان بيقل فيهم الضغط وال BB كان من ضمنهم ؛ إنه يزود تكوين vasodilator prostaglandin ؛ لما أدي NSAID يضيع ال action ده ؛لأن هم نفسهم بيقللوا ال prostaglandins

لكن غلط انى اديله الβ blocker لوحده وافتكر بس الdrug interaction الأخير لحد ما ناخد الclonidine

ال clonidine دة دوا بيعالج الضغط العالى ، بس لو وقفته فجأة يعمل rebound hypertention

أعالج العيان دة بإنى أديله alpha blocker أو alpha & beta blocker مع بعض ، لكن مديش BB لوحده أبدا

يبقى

Never use Propranolol alone in ttt of rebound hypertension

اللى هو بيحصل نتيجة sudden withdrawal of clonidine

امتحانات نص السنة لحد السنة اللى فاتت كنت بتتسأل على تفاصيل فى الأدوية # الbeta blocker ، ،يعنى يسألك على أى اسم غير الpropranolol ، ،فمعلش هنتحمل ونعلم على المهم فى كل الأدوية

أول دوا اسمهoxprenolol:

•أنا عارف ان هو lipophilic لأن كلهم lipophilic ما عدا الثلاثة اللى اسمهم NAS

•ليه(intrinsic sympathomimetic activity)ISA يعنى الدوا ده is a partial agonist

يفرق ايه عن الβ blocker زى الpropranolol ؟؟

←لما يتاخد هيعمل initial stimulation فى الblock followed by receptor β ، ،لكن الأدوية التانية بتقفل على طول ال βreceptor

•الخاصية الموجودة زى الpropranolol انه بيعمل membrane stabilization

الدوا اللى بعده اسمه Pindolol زيه بالظبط:

•lipophilic

•partial agonist

•have membrane stabilization

الدوا الثالث اسمه timolol:

•وده مهم فى حصة الeye لما نيجى نتكلم عن الglaucoma هنسمع كلمة BB وعرفنا ازاى بيعالجوا الglaucoma

كل الβ blocker بيعالجوا الglaucoma عن طريق انهم بيزودوا الdrainage بتاع ال aqueous humor ؟؟ غلط

بيعالجوها بانهم بيقللوا الformation of aqueous humor ، ،ولا معاهم miosis ولا معاهم mydriasis

•يعملوا systemic action ولا لأ؟؟

يعنى لو حطيت قطرة فى عينى وأنا asthmatic يجيلى bronchial asthma
ولو عندى bradycardia← يجيلى bradycardia أكتر
علشان هما will be absorbed عن طريق الnasolacrimal duct والnasal mucosa ويروحوا للsystemic circulation

•طبعا الtimolol يُعتبرlipophilic

• مبيعملش حاجة بقى ولا membrane stabilization ولا intrinsic sympathomimetic activity

الدواين اللى بعد كده زى بعض اسمهم nadolol وsotalol:

• هما الاتنين are hydrophilic ملهمش membrane stabilization ولا ليهم intrinsic sympathomimetic activity

مرة جه سؤال فى الMCQ مش فاكر على مين فيهم بس كتب كده حاجات وانت بتختار الصح:

×→1-They are completely absorbed orally

× →2-They can penetrate easily the BBB

×→ 3-They are metabolized by hepatic microsomal enzymes

4-They have long duration of action due to renal excretion or due to excretion in urine unchanged√

•الدوا اللى اسمه sotalol فيه حاجة اضافية:

انه بيعالج الarrhythmia عن طريق انه بيقفل الbeta وبيقفل K+ channels ، ،بيقولوا علي الaction ده class III فى الantiarrhythmic drugs

هنسمع ان شاء الله عن:

class II هما مين؟؟←Beta Blocker

class I اللى هما ←Na+ blocker

class III اللى هما←K+ blocker

يبقى الsotalol ده بيقفل الβ وبيقفل K+ channels

مرة بالمرة جه سؤال عن الhydrophilic دول، ،قالك:

•which of the following drugs can be given in patient with hepatic insufficiency without dose adjustment? ?

مين من الBB اقدر اديه فى عيان عنده مشكلة فى الliver من غير ما اظبط الجرعة بتاعته ← ندور على واحد يكون hydrophilic

*طيب مين يتاخد without dose adjustment فى حالة renal insufficiency ؟؟← اى واحد من التلاتة دول علشان mainly dependent in renal excretion

:Selective β1 blocker

المجموعة اللى اسمها cardio selective اللى هيا 2nd generation
•الأدوية دى بتقفل β1 ومش بتقفل β2،،
مقفلناش β2فى الblood vessels ولا الbronchi ولا الliver ولاالskeletal muscles ،،
يعنى مفيش vasoconstriction
يبقى ينفعونى فى ال variant angina والperipheral vascular disease (ده كان ممنوع فيه الpropranolol علشان بيضيق الشرايين)
هنا مسوح ان العيان اللى عنده variant angina أو peripheral vascular disease
زى الRaynaud' s Phenomenon اديله cardio selective beta blocker
•مش هيعملوا bronchospasm يبقى ممكن استعملهم فى اللى عنده bronchial asthma
•مش هيقفلوا β2فى الliver يعنى مش هيحصل inhibition of glycogenolysis يبقى مش خايف منهم اوى فى الdiabetic patient
. مش هيحصل معاهم hypoglycemia زى الnon selective β blocker
•مش هيقفلوا ال β2فى الskeletal muscle فمش هيحصل معاهم hyperkalemia
•مكتوب كمان انهم less liable to produce hyperlipidemia
يعنى مش بيقللوا أوى الHDL يعنى مش بيقللوا الratio بين الـLDL والـHDL تبقى عالية وبالتالى they are less atherogenic يعنى احتمال انهم يعملوا تصلب شرايين على المدى البعيد اقل من الnon selective

لو جالك عيان عنده hypertension و bronchial asthma:

-1اداك اختيارين فى علاج الضغط propranolol أو atenolol هتختار ايه؟؟
← هختار الatenolol لأنه cardio selective لكن الpropranolol أصلا non selective هيعالج الضغط بس هيعلى الasthmatic attack

السؤال اللى وراه atenolol is always safe at this patientال ؟

← غلط،، يقدر يعمل مشكلة لأن الselectivity is NOT absolute مع الجرعات العالية هيقل ال β2 ويعمل bronchospasm
* أنت عرفت أن الatenolol فيه ميزة مهمة جدا انه hydrophilic وعرفت أنه cardio selective
و مالوش حاجة تانية بقى يعنى لا membrane stabilization ولا intrinsic sympathomimetic activity
الدوا اللى بعده اسمه metoprolol هو نسخة من الpropranolol يعنى دوا lipophilic وليه membrane stabilization action ومالوش intrinsic sympathomimetic activity
الفرق الوحيد بينهم ان ده cardio selective لكن الpropranolol ده non selective

فيه دوا اسمهacebutolol ده تالت دوا ليه ISA
الnon selective كان فيه دواين ليهم oxprenolol←ISA و pindolol
فى الcardio selective عندنا هو واحد اللى هو الacebutolol

الesmolol ده سؤال بييجى كل سنة وللأسف مبيتجاوبش،،
* ليه very short duration of action علشان كده بيتاخد دايما
I.V infusion وبيعالج الemergency arrhythmia
* مالوش membrane stabilization ولا ISA
* وأهم معلومة فيه انه مش بيتكسر فى الliver ولا بينزل فى الurine
،،الدوا ده بيحصله metabolism بحاجة بنسميها
esterase enzyme of red blood cells
*هو lipophilic بس مبيلحقش يتكسر فى الliver ، ،أول لما يدخل فى الblood بيشتغل شوية وبسرعة جدا يتاخد جوه الRBCS ويتكسر عن طريق الesterase enzyme
يبقى خلى بالك الدوا ده ايه الميزة اللى فيه بقى؟؟
← الدوا ده ينفعنى لو فيه liver disease أو renal disease اديه وأنا متطمن

:Third generation

المجموعة دى اللى هيا beta blocker ومعاها additional action أو vasodilator beta blocker
دوا اسمه labetalol و دوا اسمه carvedilol

1 -الlabetalol :

•Actions:

هو β blocker و α blocker بنسبة 3 إلى 1 ، ،يعنى هو اساسا β blocker لكن يقدر بالمرة يقفل ال α
لكن الmain action بتاعه is beta blocker effect
* هو كـ β blockerأضعف من الpropranolol
و كـα blocker أضعف من الphentolamine
بس هو مفيد جدا جدا فى علاج الضغط
ليه بقى؟؟
←لأنه بيقفل ال α1فبيقلل الtotal peripheral resistance والأهم من كده انه بيقفل ال β1فيقلل الCOPوالrenin release
* مرة جه سؤال كده: الدوا ده مع انه بيقفل الαوبيعمل vasodilatation مبيحصلش معاه reflex tachycardia ليه؟؟
←علشان هو نفسه بيقفل ال β

•Uses:

1-يبقى الدوا ده فى الاستعمالات مكتوب انه بيعالج الessential hypertension ، ،يعنى ايه الكلمة دى؟؟

هو فيه كام نوع من الhypertension ؟

←نوعين ،

A- فيه واحد اسمه primary أو بيسموه essential أو بيسموه idiopathic<< مش عارف سببه

B - وفيه نوع تانى اسمه secondary وأشهر سبب للsecondary ان يكون عندى tumor فى الadrenal medulla يطلع pheochromocytoma << catecholamine

اللabetalol بيعالج الاتنين الprimary والsecondary

يعالج الchronic hypertension والemergency hypertension

*الchronic عيان ضغطه عالى وطول عمره بياخد الدوا

والemergency ده فجأة ضغطه بيعلى

Q: Propranolol is useful in emergency hypertension? !

←False ، ،علشان محتاج 4 أسابيع علشان يوطى الضغط وده مينفعش فى ال emergency

*اللabetalol ينفع فى الemergency اشمعنى؟؟

←علشان بيقفل ال α

*سمعت مين فى الأدوية بيعالج الemergency hypertension قبل كده؟؟

←سمعت عن دوا اسمه Trimetaphan ده Ganglion Blocker هنسمعه ان شاء الله بالتفصيل الحصة الجاية ، ،

وسمعنا كمان عن الfenoldopam اللى هو كان selective D1agonist ، ،

معاهم بقى اللabetalol

2 -اللabetalol كمان save in pregnancy ، ،هو الBB عموما save in pregnancy ، يعنى لو واحدة ضغطها عالى وخدت β blocker مفيش مشكلة

3 - مكتوب بقى فى الجزء بتاع الpheochromocytoma انه بيتاخد alone

ايه بقى حكاية alone دى؟؟

← هو ايه مشكلة الpheochromocytoma ؟؟

ده tumor بيطلع catecholamine كتير، ،يعنى بيطلع noradrenaline وبيطلع adrenaline برده

الnoradrenaline بيشتغل على α وβ1 صغيرة، ، الadrenaline بيشتغل على α و β، ،يبقى ما نجمعهم كده على بعض المشكلة الأساسية للعيان ده ايه؟؟← α stimulation يعنى ضغطه هيعلى ، ،ممكن الاقى مكلة على القلب tachycardia وarrhythmia والكلام ده لكن الmain manifestation هو α stimulation وده اللى بيعمل الضغط العالى

*علاجها بقى لابد من α blocker للعيان ، ،طيب لو غلطت واديته β blocker بدل ال α كده الضغط يعلى أكتر من الأول

علشان كده فى علاج الα blocker←pheochromocytoma وادّى معاه β blocker وممكن أريح نفسى وأدّى اللabetalol يقفل ال α و β مع بعض علشان كده يتاخد alone

2 -الـcarvedilol:

الدوا الأخير بقى اسمه carvedilol ده زى ال labetalol بالظبط بيشتغل ك α,β blocker وبيشتغل كمان ك antioxidant

ولقوا كمان إن على المدى البعيد مش بيحصل معاه atherosclerosis.

فى أول حصة كده بدأنا نشرح على دور ال β-blocker فى ال heart failure، ده واحد من التلاته الموصوفين فى علاج ال heart failure علشان يحميهم من ال damage اللى بيحصل من ال catecholamines العالية فى العيان.

ال class I←heart failure مش محتاج علاج لأنه معندوش أعراض، class IV خطر انى ادى β-blocker لأن العيان ده أصلا عنده مشكلة فى ال contraction عنيفة أوى، يبقى هدى الدوا ده فى class II or III.

المرض اللى جى اللى هو

الـ pheochromocytoma

هتلاقى معلومات سمعتها قبل كده،

المفروض normally بيطلع 80%←adrenaline و 20%←noradrenaline

أما فى ال pheochromocytomaالاتنين عليو أوى لكن اللى على أوى أوى هو ال noradrenalineفيه أكتر من سبب،

يقال إن ال tumor نفسه بيطلع فى خلايا اسمها N cells هي المسئولة عن ال noradrenaline.

ال manifestation←

العيان ده هيجى بضغط عالي اسمه secondary hypertension سببه ال α1 اللى شغالة دى

وجايز ألاقى معاه cardiac manifestation أو tachycardia أو anginal pain.

فيه عندنا نوعين من ال pheochromocytoma

← فيه نوع إن ال tumor بيطلع باستمرار catecholamines، فأي وقت نقيس للعيان الضغط بتاعه نلاقى الضغط عالي فده بيسموهsustained type مستمر

← وفيه نوع تانى اسمه paroxysmal type إن ال tumor فجأة يطلع catecholamines فيعلى الضغط أوى

وبعدين يرجع normal تانى.

طبعا أهم وأسهل طريقة فى التشخيص انى أقيس ال VMA اللى هو ال metabolic end product of catecholamines
المفروض هو من 6-2 mg، لو لقيته فى ال urine of 24 hours معدي 50 ده معناه إن فيه tumor.
← مكتوب حاجه كده ليها علاقة بالطب مش الفارما انى أعمل abdominal ultrasonographyأبص ألاقي ال tumor موجود فى مكان معين فوق ال kidney وأعرف حجمه، وأعمل حاجه اسمها CT scan الأشعة المقطعية.
← كان زمان بنعمل pharmacological test للأسف مكتوب فى كتاب القسم،
*ال sustained كانوا بيشخصوه بدوا اسمه phentolamine، أي شخص بحقنه بالدوا ده تعتقد هيحصل فيه ايه؟! سواء ضغطه طبيعي أو ضغطه عالي هيحصل فيه ايه؟ لازم ضغطه يقل شوية يعني maximum مثلا هيقل 10 mmHg
أما الأخ ده بقى اللى كل مشكلته α stimulation لو حقنته ب phentolamine هيحصل marked drop in blood pressure
فى حدود 35-25 mmHg فى خلال 5 دقايق، الاختيار ده فى منتهى الخطورة لأن فى أي عيان ضغطه يقل فجأة كده معرض ل
cerebral thrombosis and cerebral ischemia علشان كده مبقاش يتعمل.
*النوع التانى بقى اسمه paroxysmal العيان ضغطه بيعلى وينزل ويعلى وينزل على فترات، فبعمله حاجه اسمها provocative test عارفين يعنى ايه provocation ؟
يعنى بستفز ال tumor بحاول أخلى ال tumor يطلع catecholamines
بنعملها بكذا طريقة ممكن استخدم دوا اسمه methacholine أو histamine أو tyramine
أوTEA اختصار tetra ethyl ammonium، الأدوية ديه بطريقة أو بأخرى بتخلي ال tumor يطلع catecholamines
فالعيان اللى ضغطه طبيعي ضغطه هيعلى مع الاختبار وبالتالي يجيله cerebral hemorrhage وبالتالي يموت وبالتالي نشخصه انه عنده pheochromocytoma.
ايه فكرة ال methacholine
واحد من مجموعة ال choline esters وواحد من مجموعة ال para sympathomimetics يعنى muscarinic action، مكانش ليه nicotinic action علشان محدش يفكر انه بيعمل release of catecholamines بال nicotinic action، غلط، فلو حقنت ال SC←methacholine يشتغل على ال M2 &M3
شغلت ال M2 هيقلل ال heart rate يبقى هيقلل ال COP، وشغلت ال M3 بتاعة الشرايين يبقى هيحصل vasodilatation
أي بني ادم هحقنه ب methacholine ضغطه هيقل، المفروض لما الضغط يقل مين هيحس بيه؟ ال baroreceptors
هيعمل ايه بقى؟ هتحاول تعوض شوية يقوم ال sympathetic يشتغل علشان تحاول ترجع الضغط normal، فلو أنا عندي ضغط لأي سبب غير ال pheochromocytoma وال sympathetic عندي اشتغل الضغط هيرجع طبيعي

← يبقى أي حد طبيعي حقنته ب methacholine الضغط هيقل وال sympathetic هيشتغل والضغط هيرجع طبيعي ، سبب إن الضغط هيرجع طبيعي إن ال sympathetic هيشتغل ويعوض نقص ال blood pressure ده.
أمال هو بقى لو عنده pheochromocytoma؟ ال sympathetic هيشتغل ويبعت اشاره ل adrenal medulla مش هتطلع بقى normal amount هتطلع كتير فبدل ما الضغط يرجع normal هيعلى جامد، يبقى ال methacholine هنا هيعمل hypotension

وده يؤدى إلى sympathetic stimulation وبعدين يطلع كميات كبيره من ال catecholamines ويعلى الضغط أوى.
طب ايه فكرة ال tyramine ده كان sympathomimetic non catecholamine كان indirect، يخلى ال tumor يطلع catecholamines ويعلى الضغط.
ال histamine بقى نفس فكرة ال methacholine بالظبط.

ازاى أعالج ال pheochromocytoma؟

فى حد من الدكاترة عندنا بيحب يسمع إن علاجها surgical excision بما إنها ورم يبقى علاجها انى أشيل الورم
امتى بقى أدى أدوية؟
أديها قبل العملية وأديها أثناء العملية علشان ضغط العيان ميعلاش وأنا بعمل الجراحة،
أو لو لقيت ال tumor مينفعش يستأصل inoperable يعنى ماسك فى ال kidney و pelvis و vertebral column و ماسك فى
ال aorta مستحيل انى أشيله فهسيب العيان زى ما هو وأعالجه على إن عنده hypertension.

مين بقى الأدوية الأساسية فى العلاج؟

1-مادام المشكلة α يبقى أحسن علاج هو ال α-blocker زى phentolamine و prazosin و phenoxybenzamine
خلى بالك ال phenoxybenzamine أحسن دوا فى العلاج لسببين ← أولا انه the most powerful α blocker،
الأهم بقى انه الوحيد فى ال α blocker اللى بيشتغل irreversible non competitive blocker يعنى حتى لو طلع كميات كبيرة من ال catecholamines هو قافل.
هو أنا مشكلتى فى ال α blocker العادية ايه؟! انه لما بيطلع catecholamines بتسحبوا من على ال receptor يعنى بيشتغلوا by competition لكن phenoxybenzamine الوحيد اللى بيعمل covalent bond مع ال receptor يعنى لا يمكن يتشال من عليه مهما طلع من ال catecholamines.
2 - لو جالك بقى العيان بيشتكى من cardiac manifestation مع الضغط العالي، عنده مشاكل فى القلب tachycardia وكده
يبقى أحط مع ال α blocker أحط كمان β blocker، طب تعرفوا أدوية بتشتغل الاتنين! ال labetalol وcarvedilol

بس أوعى تغلط وتقفل ال β من غير ما تقفل ال α هيحصل unopposed α stimulation and more hypertension.

3 - الدوا الأخير اللى اسمه alpha methyl tyrosine أو ساعات بيسموه metyrosine
انت فاكر كده خطوات تصنيع ال noradrenaline وال adrenaline كانت ايه؟
- phenylalanine --> tyrosine --> Dopa-->dopamine
بيدخل جوه ال vesicle ويتحول ل noradrenaline
ولو إحنا فى ال medulla ال nor هيتحول ل adrenaline بإنزيم اسمه PENMT، ايه فكرة بقى ال alpha methyl tyrosine؟
شبه ال tyrosine يقوم ي compete مع ال tyrosine على ال enzyme اللى اسمه tyrosine hydroxylase يبقى مفيش
noradrenaline formation ولا adrenaline.

الحاجة المهمة فى ال pheochromocytoma الأدوية الممنوعة فيه

1. انت عرفت انك مينفعش تدى non selective β blocker لوحده من غيرα blocker
2. فيه دوا اسمه guanethidineبيمنع ال uptake I واسمه adrenergic neuroblocker لأن هنعرف انه بيمنع ال
release of noradrenaline، طيب الدوا ده بيعالج الضغط antihypertensive drug
بس ممنوع أعالج بيه الضغط اللى سببه pheochromocytoma يعنى قبل ما أديه للعيان اعرف ضغطه عالي بسبب pheochromocytoma ولا حاجه تانيه،
طيب اشمعنا؟ لأنه بيمنع ال neuronal uptake، انت فاكر طبعا إن main fate of catecholamines كان انه يدخل جوه ال neuron ويتكسر ب MAO وينزل فى ال urine،
فلو انت بتدى دوا مانع ال uptake كأني بعّلي ال level of catecholamines
يعنى كأني بزود الشغل بتاعهم عند الβ& α receptors،
كأني بعملها accumulation عند ال synapse فبعمل exaggerated effect على ال β& α
3. ممنوع بقى أي دوا sympathomimetic أي حاجه تزود الضغط وال heart rate
← هو العيان ده مشكلته ايه؟ ال catecholamines اللى طالعة من ال medulla تروح تشتغل على ال α اللى على ال BV
فتعلى الضغط ويمكن تشتغل على ال β بتاعة ال heart فتعمل مشكلة tachycardia, arrhythmia، angina

انت فاكر طبعا إن الأدرينالين و الNor أهم حاجة بتخلصنى من شغلهم عند ال receptor يحصلهم uptake واهم كمان neuronal uptake اسمها uptake I ده بيخلى الهرمون يدخل جوه النيرف ويبعد عن الreceptor دى فكأن شغله بيقل بقى
انه بقى اديت دوا بيعالج الضغط بس طلع الدوا ده الguanithidineبي inhibit neuronal uptake يبقى الهرمون اللى واصل مش هيدخل جوه يبقى هيفضل قاعد شغال على ال α و ال βو هيعملmore elevation of blood pressure عشان كده ممنوع فى

العيان ده, الحصة الجاية هقولك إن الguanithidine بيدخل جوه الnerve ويطرد ال Noradrenaline من ال vesicleو يبدأ ال Nor مع الوقت يتكسر بال MAO تيجى nerve impulse ميطلعش Nor لان معادش جواه noradrenaline عشان كده بتقلل الضغط, الguanithidine بيشتغل على ال nerve مش على ال medulla